

LS ANSWER 46 OF 83 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
AN 1984:34538 CAPLUS  
DN 100:34538  
TI 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl-substituted heterocyclic compounds  
PA Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan  
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

EAN-CNT 1

PATENT NO.

ITEM NO.

PT

11

FR  
GT

GI

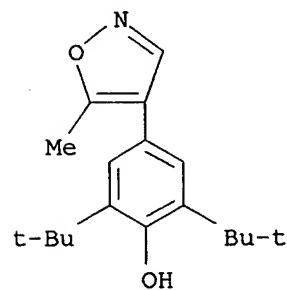
AB Title compds. I [R, R1, R2, Z, Z1 = 3,5,4-(Me3C)2(HO)C6H2 (Q), Me, MeS, N, NH; Q, Et, MeS, N, NH; Q, Me, MeS(O), N, NH; Q, Et, H, N, NH; Me, Q, H, CH, NH; Q, Me, H, N, O; Me, Q, H, N, O; Q, Me, H, N, NMe; H, Me, Q, N, NMe] were prepared by, e.g., reaction of R2C(S)NHNH2 (II) with RCOCHXR1 (III, X = halo) followed by treatment of the resultant IV with acids. I had antiinflammatory, antipyretic, analgesic, antiarthritic, and immunoregulating activities (no data). Thus, 2.52 g II (R2 = MeS) was stirred with 0.46 g Na in EtOH 10-15 min at <10°, 6.82 g III (R = Q, R1 = Me, X = Br) added at <10°, and the whole stirred 2 h at room temperature to give 4 g IV (R = Q, R1 = Me, R2 = MeS), which (3 g) was refluxed in AcOH 30 min to give 1.5 g I (R = Q, R1 = Me, R2 = MeS, Z = N, Z1 = NH).

IT 88408-51-9P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(preparation of)

RN 88408-51-9 CAPLUS

CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(5-methyl-4-isoxazolyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)



## ⑯ 公開特許公報 (A)

昭58-148858

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 207/333

識別記号

府内整理番号

⑯ 公開 昭和58年(1983)9月5日

231/12

7242-4C

発明の数 1

231/20

7133-4C

審査請求 未請求

261/08

7133-4C

// A 61 K 31/40

7306-4C

31/415

AAH

6408-4C

31/42

ABE

6408-4C

AAG

6408-4C

ABB

6408-4C

ABG

6408-4C

(全 6 頁)

⑯ 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ  
フェニル置換複素環化合物

⑯ 発明者 久保一夫

浦和市根岸2丁目21-4

⑯ 特願 昭57-30045

⑯ 発明者 阿部哲士

入間市東町7丁目8-9

⑯ 出願 昭57(1982)2月26日

⑯ 出願人 山之内製薬株式会社

⑯ 発明者 磯村八州男

東京都中央区日本橋本町2丁目

東京都荒川区西尾久4丁目12-  
11-919

5番地1

⑯ 代理人 佐々木晃一

## 明細書

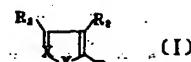
キシフェニル置換複素環化合物またはその塩。

## 1. 発明の名称

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ  
フェニル置換複素環化合物

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

(式中, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> のいずれか 1 つは 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基 (-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)-) を, 残りの 2 つは同一または異なる水素原子, 低級アルキル基または式 -S- 低級アルキル (式中, n は 0, 1 または 2 を表わす) で示される基を, X は酸素原子またはメチル基, Y は酸素原子, イミノ基または低級アルキルイミノ基を表わす。)

2. 特許請求の範囲

一般式

(式中, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> のいずれか 1 つは 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基 (-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)-) を, 残りの 2 つは同一または異なる水素原子, 低級アルキル基または式 -S- 低級アルキル (式中, n は 0, 1 または 2 を表わす) で示される基を, X は酸素原子またはメチル基, Y は酸素原子, イミノ基または低級アルキルイミノ基を表わす。)

で示される 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル置換複素環化合物またはその塩に関する。)

で示される 3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロ

キシフェニル置換複素環化合物またはその塩に関する。上記における「低級」なる語は炭素数 1 ~ 6 個

の低級アルキル基を表す。)

-501-

の直鎖状または分枝上の炭素鎖を意味する。従って、低級アルキル基としては、たとえばメチル基、エチル基、イソブロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基等が、また低級アルキルイミノ基としては、たとえばメチルイミノ基、エチルイミノ基、イソブロピルイミノ基、ブチルイミノ基、ヘキシルイミノ基等が挙げられる。

また本発明化合物(I)の塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との酸付加塩が挙げられる。なお、本発明化合物(I)中には、プロトロピーによる異性体が存在するものもある。

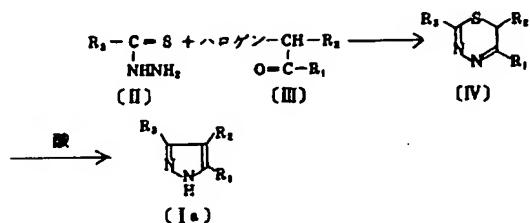
本発明化合物(I)は新規化合物であり、抗炎症作用、解熱鎮痛作用、抗関節炎作用および免疫機能調整作用を有するので、抗炎症剤、解熱剤、鎮痛剤、抗関節炎剤、抗リューマチ剤および免疫調整剤として有用な化合物である。

本発明化合物(I)は通常使用されている製剤

用添加剤を用いて、緩剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、軟膏、坐剤、注射剤等に調製して、経口的または非経口的に投与される。たとえば経口投与の場合の投与量は、通常成人1日当たり10～1000mgである。投与は通常2～3回に分けて行われるが、投与量は患者の体重、年令、症状等により適宜調整される。

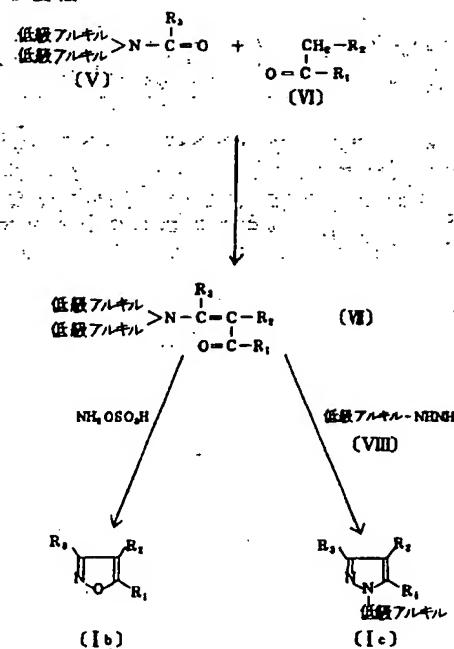
次に本発明化合物(I)の製造方法を示すが、本発明化合物(I)の製造方法はこれらに限定されるものではない。

#### 第1製法



上記図式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前記と同じ意味を表わす。

#### 第2製法



上記図式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は前記と同じ意味を表わす。

本発明化合物(I)中、式(Ia)で示される化合物は式(V)で示されるチオカルボニルヒドラシン化合物と式(VII)で示されるα-ハロカルボニル化合物を有機溶媒中で冷却下または室温で反応させて式(IV)で示される1,3,4-チアジアシン化合物を得、次いで化合物(IV)を酸の存在下に加熱、好ましくは加熱還流することによって製造することができる。

この方法において使用される有機溶媒としては、メタノール、エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等が好適であり、また酸としては、酢酸等が好適である。出発物質である化合物(V)においてR<sub>1</sub>が-S-低級アルキルである場合は、化合物(V)をナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩にして使用してもよく、また中間体である化合物(IV)は単離して、あるいは単離しないでそのまま次の反応に供することができる。

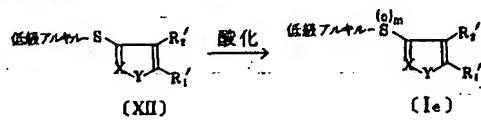
本発明化合物(I)中、式(Ib)で示される化合物は式(V)で示されるアミド化合物またはそのアセタール化合物と式(VI)で示されるカルボニル化合物を加熱下に反応させて式(VII)で示される化合物を得、次いで化合物(VII)とヒドロキシアミン-0-スルホン酸( $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ )を有機溶媒中室温で反応させることによって製造することができ、また式(Ic)で示される化合物は化合物(VII)と式(VIII)で示されるヒドラジン化合物を有機溶媒中、初めは室温で、次いで濃硫酸を滴下した後加熱下、好ましくは加熱還流下に反応させることによって製造することができる。

この方法における有機溶媒としては、第1製法と同一のものを使用することができ、また中間体である化合物(VII)は単離して、あるいは単離しないでそのまま次の反応に供することができる。

る。

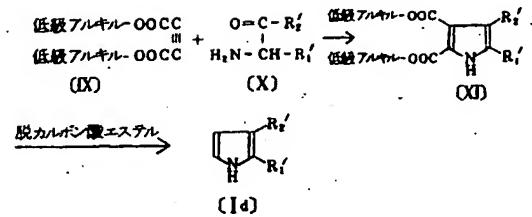
この方法における化合物(DX)と化合物(X)の反応に使用される有機溶媒としては、第1製法と同一のものを使用することができ、また塩基性有機溶媒としては、ビリジン、コリジン、ルチジン等が好適である。ハロゲン化アルカリ金属としては、ヨウ化リチウム等が好適である。

#### 第4 製法



本発明化合物(I)中、式(Ie)で示される化合物は式(XII)で示される化合物を有機溶媒中で酸化剤を作用させることによって製造することができる。この際、反応時間、温度、酸化剤の使用量等を適宜選択することによって、夫々目的とするモノオキシド体( $m=1$ )またはジオキ

#### 第3 製法



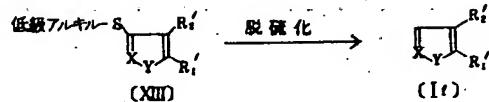
上記図式中、 $R_1'$ および $R_2'$ のいずれか1方は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基を、他方は水素原子または低級アルキル基を表わす。

本発明化合物(I)中、式(Id)で示される化合物は式(X)で示されるアセチレンジカルボン酸ニステル化合物と式(X)で示される $\alpha$ -アミノカルボニル化合物を有機溶媒中で酢酸ナトリウムの存在下に加熱下、好ましくは加熱還流下に反応させて式(XI)で示される化合物を得、次いで化合物(XI)を塩基性有機溶媒中で加熱下、好ましくは加熱還流下にハロゲン化アルカリ金属を作用させることによって製造することができ

シド体( $m=2$ )を得ることができる。

この方法で使用される有機溶媒としては、酢酸、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロボルム等が好適であり、また酸化剤としては、10~40%過酸化水素、過安息香酸、m-クロル過安息香酸等が好適である。

#### 第5 製法



上記図式中、 $R_1'$ 、 $R_2'$ 、 $X$ および $Y$ は前記と同じ意味を表わす。

本発明化合物(I)中、式(If)で示される化合物は式(XIII)で示される化合物を有機溶媒中で加熱下、好ましくは加熱還流下に還元剤を作用させることによって製造することができる。

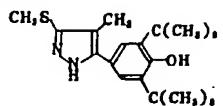
この方法における有機溶媒としては、メタノール、エタノール等が好適であり、また還元剤としては、ラネニッケル等が好適である。

上記の第1~5製法で得られた目的物は通常

の操作、とえば芦取、再結晶、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等によって単離、精製することができる。

次に本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。

## 实施例 1



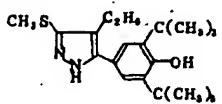
a) 金属ナトリウム 0.46 g を無水エタノール 40 mL に溶かし、10°C 以下に冷却する。この溶液にヒドラジンカルボン酸メチルエステル 2.52 g を加えた後 10 ~ 15 分間攪拌し、4-(2-ブロモプロピオニル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール 6.82 g を 10°C 以下で溶液に加える。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物に水 50 mL を加え、酢酸エチル 50 mL で 2 回抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで

触点 198~199℃

元素分析値 (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	6.8.6.3	8.4.9	8.4.3
実験値	6.8.8.0	8.7.9	8.4.6

## 实施例 2



a) ヒドラジンカルボジチオ酸メチルエステル 2.52 g と 4-(2-ブロモブタノイル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール 7.1 g を実施例 1-a) と同様に処理し、ベンゼン-ローベキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-エチル-2-メチルチオ-6H-1,3,4-チアジアジン 4 g を得る。

乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物をローハギサシより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-2-メチルチオ-6H-1,3,4-チアジアジン-4-εを得る。

融点 151~152℃

元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	62.50	7.74	7.68	17.59
実験値	62.35	7.86	7.52	17.49

b) 5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-2-メチルテオ-  
~~ジ~~-6H-1,3,4-チアジン 3g を酢酸 30ml  
 に溶かし、30分間加熱迴流する。冷却後水  
 100ml に分散し、生じた沈殿を戻取する。沈殿  
 を n-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-  
 ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-  
 6-メチル-3-メチルテオピラゾール 1.5g  
 を得る。

熔点 154~155℃

元素分析值 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, とし)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理 論 値	6.3.4.5	7.9.9	7.4.0	16.9.4
實 驗 値	6.3.3.9	8.0.3	7.3.1	16.8.5

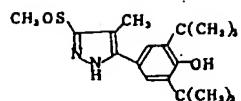
5-(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-エチル-2-メチルチオ-6H-1,3,4-チアジアシン1gを実施例1-b)と同様に処理し、n-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-3-メチルチオピラゾール0.74gを得る。

熔点 178~180 °C

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OSとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	6.9.3.2	8.7.3	8.0.3
実験値	6.9.7.3	9.1.8	7.6.0

## 実施例 3



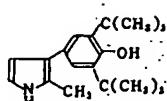
5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-メチルチオピラゾール 1g をクロロホルム 10ml に溶かし、室温で m-クロロ過安息香酸 0.52g を加え、3 時間攪拌する。反応液を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、乾燥、濃縮する。残留物をトルエン-シクロヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-メチルスルフィニルピラゾール 0.8g を得る。

融点 206~208°C

元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S として)

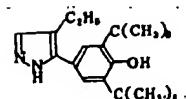
C (%)	H (%)	N (%)
65.48	8.10	8.04
実験値 65.45	8.25	7.93

## 実施例 5



4-(2-アミノプロピオニル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール塩酸塩 9.4g、アセチレンジカルボン酸ジメチルエスラル 4.2g、酢酸ナトリウム 2.46g およびメタノール 75ml の混液を 2 時間加熱還流する。溶媒を留去した後、水 50ml を加え、クロロホルム 50ml で 2 回抽出する。抽出液を乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。得られたジエスラル 0.5g とヨウ化リチウム 0.78g をコリジン 10ml に加えて炭酸ガスの発生が止むまで加熱還流する。反応液を水に分散し、生じた沈殿を分取する。沈殿をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。得られた溶出物を n-ヘキサンより再結晶して、3-(3,5-ジ-tert-

## 実施例 4



5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-3-メチルチオピラゾール 1g を無水エタノール 30ml に溶かし、ラネニッケル 1g を加えて 4 時間加熱還流する。沪過後沪液を減圧濃縮し、残留物を n-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-エチルピラゾール 0.4g を得る。

融点 142~143°C

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 75.96	9.39	9.32
実験値 75.54	9.49	8.94

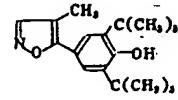
ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルピロール 0.1g を得る。

融点 118~120°C

元素分析値 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 79.95	9.53	4.91
実験値 80.09	9.89	4.76

## 実施例 6



2,6-ジ-tert-ブチル-4-プロピオニルフェノール 2.62g と N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール 15ml を 4 時間加熱する。反応液を減圧濃縮し、残留物を 20ml の無水メタノールに溶かす。溶液を 0°C に冷却し、124g のヒドロキシアミノ-0-スルホン酸を加える。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチル 50ml で抽出する。

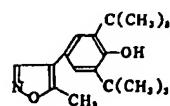
抽出液を乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルムにて溶出し、得られた溶出物をローヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチルイソオキサゾール0.4gを得る。

融点 104~105°C

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	7.523	8.77	4.87
実験値	7.569	9.13	4.37

#### 実施例 7



2, 6-ジ-tert-ブチル-4-(2-オキソプロピル)フェノール2.62g, N, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール3mlおよび

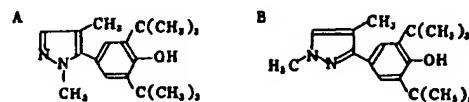
ヒドロキシアミノ-0-スルホン酸1.24gを実施例6と同様に処理し、ローヘキサンより再結晶して、4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチルイソオキサゾール0.4gを得る。

融点 129~130°C

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	7.523	8.77	4.87
実験値	7.531	8.89	4.72

#### 実施例 8



2, 6-ジ-tert-ブチル-4-ブロピオニルフェノール2.62gとN, N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール3mlを窒素気流中で

130~140°Cに3時間保つ。冷却後乾燥メタノール20mlを加え、氷冷下メチルヒドラシン0.7gを加える。室温で20分間攪拌した後、濃硫酸2~3滴を加え、さらに1時間加熱還流する。溶媒を減圧留去した後、残留物に水5.0mlを加え、ベンゼン5.0mlで2回抽出する。抽出液を乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルムにて溶出し、2フラクションを得る。フラクションを濃縮し、残留物をローヘキサンより再結晶して、2,4-ジメチル-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール(化合物A)0.25gおよび1,4-ジメチル-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール(化合物B)0.15gを得る。

#### 化合物 A

融点 135~136°C

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	7.596	9.39	9.32
実験値	7.606	9.57	9.23

#### 化合物 B

融点 142~143°C

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	7.596	9.39	9.32
実験値	7.600	9.58	9.36